

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кетонал 50 mg твърди капсули
Ketonal 50 mg capsules, hard

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20011125
Разрешение №	67663
BG/MA/MP -	13-02-2024
Содобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 50 mg кетопрофен (*ketoprofen*).
Продуктът съдържа лактозаmonoхидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули

Кетонал са синьо-бели непрозрачни капсули със съдържание жълтеникаво-бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кетопрофен е нестероидно противовъзпалително лекарство с противовъзпалителен, аналгетичен и антипиретичен ефект.

Показанията за употреба на Кетонал включват симптоматично лечение на:

- лека до умерено силна болка, свързана с настинка
- температура
- главоболие
- зъбобол
- болка след зъбна хирургична интервенция
- болка в мускулите
- болка в ставите
- болка в гърба
- леки артритни болки
- болезнена менструация (дисменорея)

Кетонал е показан и за краткосрочно лечение (до 10 дни) за болкови състояния, свързани с:

- остеоартрит
- анкилозиращ спондилит
- подагрозен артрит
- болезнени мускуло-скелетни състояния/посттравматична болка (включително напр.: свързани със спортни травми)
- следоперативна болка
- болки в кръста

4.2 Дозировка и начин на приложение



Трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-кратко време, необходимо за овладяване на симптомите, за да се сведе до минимум рисът от нежелани реакции (вж. точка 4.4.).

Препоръчителна дозировка:

Нежеланите реакции могат да бъдат намалени като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткото време, необходимо да се овладеят симптомите (вж. точка 4.4.).

Кетонал 50 mg капсули може да се прилага два пъти дневно (една капсула сутрин и една капсула вечер) с максимална дневна доза от 100 mg при възрастни (лица над 18 години) за 3 дни при лека до умерено силна болка и/или настинка, свързана с температура и за 10 дни при други болкови състояния.

Максималната дневна доза е 200 mg. Преди да се започне лечение с 200 mg кетопрофен дневно, трябва да се прецени отношението риск/полза, по-високи дози не са препоръчителни (вж. точка 4.4.).

Капсулите трябва да се приемат с най-малко 100 ml вода или мляко по време на или след хранене. Пациентите могат да приемат по същото време антиациди, което ще намали вероятността от нежелани реакции на кетопрофен върху храносмилателната система.

Старческа възраст:

Пациентите в старческа възраст са с повишен риск от нежелани лекарствени реакции. Препоръчва се да се започне с ниска доза (50 mg дневно), която може да се увеличи до препоръчителната доза за общата популация само след установяване на добра обща поносимост.

Педиатрични пациенти:

Употребата при деца и юноши под 18 годишна възраст не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

Кетопрофен е противопоказан при пациенти с анамнеза за реакции на свръхчувствителност като бронхоспазъм, астматични пристъпи, ринит, уртикария или други алергични реакции към кетопрофен, ацетилсалцилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства. При такива пациенти е съобщавано за тежки, рядко фатални анафилактични реакции (вжте точка 4.8).

Кетонал е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Кетопрофен е противопоказан и през последния триместър на бременността.

Кетонал е също противопоказан в следните случаи:

- тежка сърдечна недостатъчност;
- активна пептична язва/кръвоизлив или минали гастро-интестинални кръвоизливи, улцерации или перфорации;
- хеморагична диатеза;
- тежка бъбречна недостатъчност;
- тежка чернодробна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Едновременното прилагане на Кетонал с други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2 (COX-2 селективни инхибитори) трябва да се избяга.

Нежеланите реакции могат да бъдат намалени като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткото време, необходимо да се овладеят симптомите.

Реакции на стомашно-чревния тракт

Кървене от стомашно-чревния тракт, улцерация или перфорация, които могат да бъдат дори фатални, са съобщавани при употребата на всички нестероидни противовъзпалителни средства. Те могат да възникнат внезапно по всяко време на лечебния курс със или без предупредителни симптоми или анамнеза за сериозни стомашно-чревни реакции. Някои епидемиологични данни предполагат, че кетопрофен може да бъде свързан с висок риск от сериозна гастро-интестинална токсичност, доказана при други НСПВС, особено във високи дози (вижте също точка 4.3).

Рискът от кървене от стомашно-чревния тракт, улцерация или перфорация се увеличава при повишаване на дозите на НСПВС, при пациенти с анамнеза за язва, особено ако тя е била усложнена с кръвоизлив или перфорация (вижте точка 4.3), както и при пациенти в старческа възраст. Такива пациенти трябва да започнат лечението с възможно най-ниските дози. При тези пациенти, както и при пациенти, приемащи ниски дози ацетилсалцицилова киселина или други лекарства, повишаващи гастро-интестиналния риск (вижте по-долу и точка 4.5.) трябва да се обсъди прилагане на комбинирана терапия с протективни агенти (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа).

Пациентите с анамнеза за гастро-интестинална токсичност, особено когато са в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни симптоми в коремната област (особено кървене от стомашно-чревния тракт) и особено в началния етап на лечението.

Необходимо е повищено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, повишаващи риска от улцерация или кървене, каквито са пероралните кортикоステроиди, антикоагулантите като варфарин, селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина или тромбоцитни антиагреганти като ацетилсалцициловата киселина или никорандил (вижте точка 4.5.).

Ако възникне кървене от стомашно-чревния тракт или улцерация при пациенти, приемащи Кетонал, лечението трябва да се прекрати.

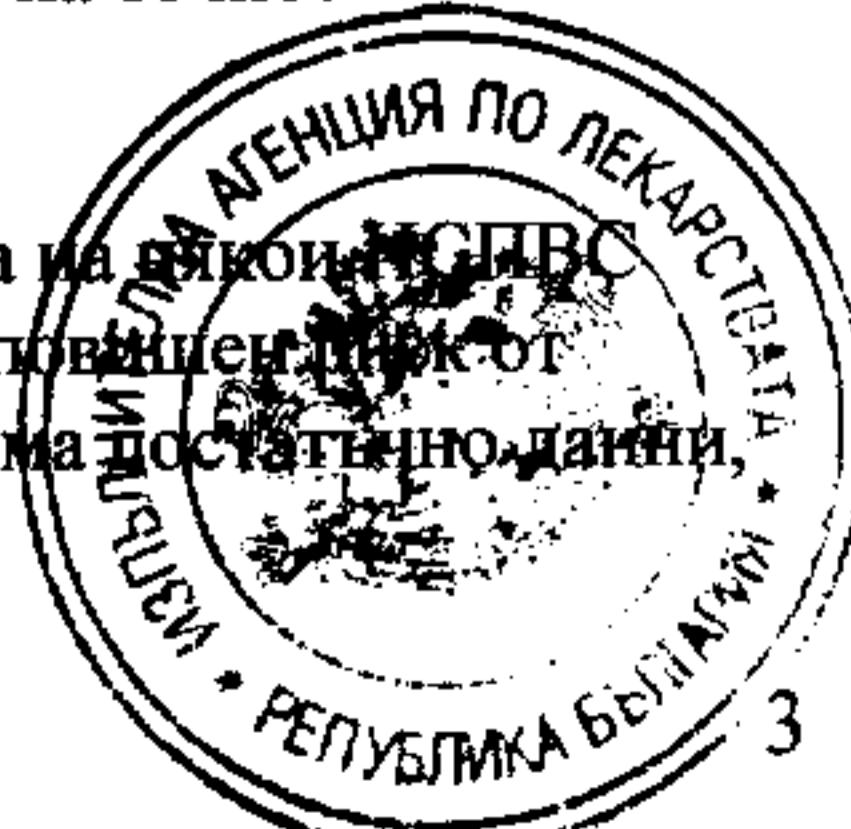
НСПВС трябва да се прилагат с повищено внимание при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Крон) поради възможна екзацербация (вижте точка 4.8).

При пациентите в старческа възраст съществува повишена честота на нежеланите лекарствени реакции към нестероидни противовъзпалителни средства като особено кървенето от стомашно-чревния тракт и перфорацията могат да бъдат фатални (вж. точка 4.2).

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти:

Изиска се редовно проследяване при пациенти с хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като са съобщавани задръжка на течности и оток по време на терапия с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на некои НСПВС (особено при високи дози и продължително лечение) може да доведе до повишен риск от артериална тромбоза (напр. миокарден инфаркт или мозъчен инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи подобен риск при кетопрофен.



Необходимо е повищено внимание при пациенти с активна пептична язва или с анамнеза за такава.

Както при всички нестероидни противовъзпалителни средства, при пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, потвърдена ИБС, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест е необходима внимателна преценка преди да бъдат лекувани с кетопрофен. Подобна преценка е нужна и преди да се инициира продължително лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Съобщава се за повишен риск от артериални тромботични събития при пациенти, лекувани с не-съдържащи аспирин НСПВС, при периоперативна болка при операция за поставяне на байпас на коронарните артерии (CABG).

Препоръчва се повищено внимание при пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, тъй като са докладвани задръжка на течности и едем при лечението с НСПВС.

Бъбречна функция

При започване на лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност, цироза или нефроза, при пациенти, получаващи диуретична терапия, при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и особено при пациенти в напреднала възраст бъбречната функция трябва внимателно да се следи. При такива пациенти употребата на кетопрофен може да предизвика редукция на бъбречния поток, причинено от простагландиновата инхибиция, което да доведе до бъбречна декомпенсация.

Дихателни нарушения

Пациенти с астма, комбинирана с хроничен ринит, хроничен синузит и/или назални полипи са с по-висок риск от проява на алергични реакции след прием на ацетилсалицилова киселина и/или НСПВС в сравнение с общата популация. Прилагането на този продукт може да предизвика астматичен пристъп или бронхоспазъм, особено при пациенти, алергични към ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства (вижте точка 4.3).

Хиперкалиемия

Може да възникне хиперкалиемия, особено при пациенти с диабет, бъбречно нарушение и/или съпътстващо лечение със средства, предизвикващи хиперкалиемия (вж. точка 4.5). При тези обстоятелства нивата на калий трябва да се проследяват.

Чернодробна функция

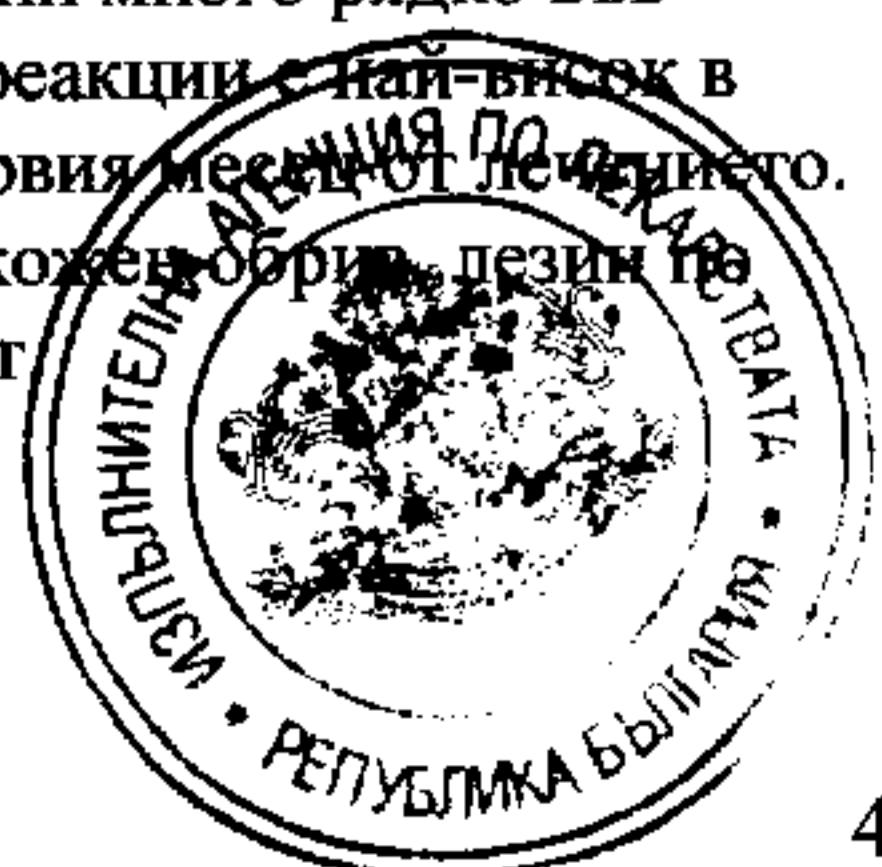
При пациенти с променени чернодробни функционални тестове или с анамнеза за чернодробно заболяване, нивата на трансаминазите трябва да се проследяват периодично, особено при продължително лечение.

Съобщавани са редки случаи на жълтеница и хепатит при употреба на кетопрофен.

Кожни реакции

Сериозни кожни реакции, някои от тях фатални, включващи ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вижте точка 4.8). Рискът от подобни реакции е най-висок в началото на терапията като в повечето случаи те се проявяват през първия месец от лечението. Приемът на Кетонал трябва да се прекрати при първите симптоми на кожен обрив, лезии на лигавиците или каквите и да е други признания на свръхчувствителност.

Други ефекти



Маскиране на симптомите на основните инфекции

Кетопрофен може да маскира симптоми на инфекция, което може да доведе до забавено иницииране на подходящо лечение и по този начин да влоши резултата от инфекцията. Това се наблюдава при бактериална пневмония, придобита в обществото и бактериални усложнения на варицела. Когато кетопрофен се прилага при повишаване на температурата или облекчаване на болката във връзка с инфекцията, се препоръчва наблюдение на инфекцията. В извънболнични условия пациентът трябва да се консултира с лекар, ако симптомите продължават или се влошават.

Употребата на нестероидни противовъзпалителни средства може да повлияе женския фертилитет и не се препоръчва при жени, опитващи да забременеят. При жени с трудности при забременяването или които провеждат изследвания за стерилитет, трябва да се обсъди преустановяване на приема на нестероидни противовъзпалителни средства.

Ако се появят зрителни смущения като двойно виждане, лечението трябва да се преустанови.

Кетонал капсули съдържат лактоза и натрий (в капсулното съдържание)

Кетонал капсули съдържа лактоза моногидрат. Пациентите с редките наследствени състояния като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва едновременното приложение на кетопрофен със следните лекарствени продукти:

- *Други НСПВС* (включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2) и салицилати във високи дози: поради повишен риск от стомашно-чревна улцерация и кървене.
- *Антикоагуланти*
Повишен риск от кървене
 - Хепарин
 - Антагонисти на витамин K (като варфарин)
 - Инхибитори на тромбоцитната агрегация (като тиклопидин, клопидогрел)
 - Инхибитори на тромбин (като дабигатран)
 - Директни инхибитори на фактор Xa (като апиксабан, ривароксабан, едоксабан)
Ако едновременната употреба не може да се избегне, пациентът трябва да бъде проследяван внимателно.
- *Литий*: поради риск от повишиване на плазмените нива на литий, които понякога могат да достигнат токсични стойности заради намалената му бъбречна екскреция. Когато е необходимо, плазмените нива на литий трябва да се контролират внимателно и да се коригират по време на и след терапия с НСПВС.
- *Метотрексат* в дози, по-високи от 15 mg седмично: поради повишен риск от хематологична токсичност на метотрексат, особено когато е приложен във високи дози (> 15 mg седмично), дължащо се вероятно на изместване на свързания с плазмените белтъци метотрексат и на намаления му бъбречен клирънс.

Лекарствени продукти, чиято едновременна употреба с кетопрофен налага прилагането на предпазни мерки:

Лекарствени продукти и терапевтични категории, които могат да предизвикат гипертония (напр. калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори и ангиотензин II-



антагонисти, НСПВС, хепарини (нискомолекулни или нефракционирани), циклоспорин, таクロлимус и триметоприм)

Рискът от хиперкалиемия може да се повиши когато горепосочените лекарствени продукти се приемат едновременно.

- *Диуретици*: пациентите, особено дехидратираните пациенти, приемащи диуретици, са с повишен риск от развитие на бъбречна недостатъчност, дължаща се на намаленото бъбречно отделяне поради простагландиновата инхибиция. Такива пациенти трябва да бъдат рехидратирани преди започване на едновременен прием като бъбречната функция трябва да се проконтролира при започване на лечението (вижте точка 4.4).
- *ACE инхибитори и антагонисти на ангиотензин II*: при пациенти с нарушенa бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст) едновременната употреба на ACE инхибитор или антагонист на ангиотензин II със средства, които инхибират циклооксигеназата, могат да доведат до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително и до остра бъбречна недостатъчност.
- *Метотрексат* в дози, по-ниски от 15 mg седмично: през първите седмици на едновременното приложение трябва ежеседмично да се контролира пълната кръвна картина. Ако е налице промяна на бъбречната функция или ако пациентът е в напреднала възраст, контролът трябва да се осъществява по-често.
- *Пентоксифилин*: има повишен риск от кървене. Необходимо е по-често клинично наблюдение и контрол на времето на кървене.
- *Тенофовир*: едновременния прием на тенофовир дизопроксил фумарат и НСПВС може да повиши риска от бъбречна недостатъчност.
- *Никорандил*: едновременния прием на никорандил и НСПВС може да повиши риска от сериозни усложнения като стомашно-чревна улцерация, перфорация и хеморагия (вж. точка 4.4).
- *Сърдечни гликозиди*: не е показано фармакокинетично взаимодействие между кетопрофен и дигоксин. Въпреки това се препоръчва повищено внимание, особено при пациенти с бъбречно нарушение, тъй като НСПВС могат да понижат бъбречната функция и бъбречния клирънс на сърдечните гликозиди.
- *Кортикостероиди*: поради повишен риск от стомашно-чревни улцерации или кървене (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти, чиято едновременна употреба с кетопрофен изисква повищено внимание:

- *Антихипертензивни средства* (бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим, диуретици): поради съществуващия риск от намалена антихипертензивна активност (инхибиция на вазодилатиращите простагландини от НСПВС).
- *Тромболитици*: поради повищения риск от кървене.
- *Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI)*: поради повишен риск от стомашно-чревно кървене (вижте точка 4.4).
- *Пробенецид*: едновременната употреба може значително да намали плазмения клирънс на кетопрофен.

Лекарствени комбинации, които трябва да се вземат предвид:

- *Циклоспорин и таクロлимус*: поради повишен риск от адитивни нефротоксични ефекти, особено при пациенти в старческа възраст.
- *Антикоагуланти*: НСПВС могат да засилят ефектите на антикоагулантите като варфарин (вижте точка 4.4).
- *Антиагреганти*: повишен риск от стомашно-чревни хеморагии (вижте точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Инхибирането на простагландиновия синтез може обратимо да повлияе бременността и/или развитието на ембриона/плода. Данните от епидемиологичните проучвания предполагат



повишен риск от аборт и от сърдечна малформация и гастрохизис след употреба на инхибитори на простагландиновия синтез в ранна бременност. Абсолютният риск за сърдечно-съдова малформация се повишава от по-малко от 1% до приблизително 1,5%.

Счита се, че рискът се повишава с повишаване на дозата и удължаване на продължителността на терапията. Доказано е, че при животни прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до по-честа пре- и постимплантационна загуба на ембриона и ембриофетален леталитет.

В допълнение е съобщено за повищена честота на различни малформации, включително сърдечно-съдови при животните, третирани с инхибитор на простагландиновия синтез в периода на органогенеза.

От 20-ата седмица на бременността нататък употребата на кетопрофен може да причини олигохидрамнион, дължащ се на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяването му. В допълнение, има съобщения за случаи на стесняване на *ductus arteriosus* след лечение през втория триместър, повечето от които са се възстановили след спиране на лечението. Поради тази причина кетопрофен не трябва да се предписва през първия и втория триместър на бременността, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако кетопрофен се предписва на жена, опитваща се да забременее, или по време на първия и втория триместър на бременността ѝ, дозата трябва да бъде възможно най-ниската и продължителността на приема възможно най-кратка. След експозиция на кетопрофен в продължение на няколко дни от 20-ата гестационна седмица нататък трябва да се обмисли пренатално проследяване за олигохидрамнион и стеснение на *ductus arteriosus*. Употребата на кетопрофен трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или стеснение на *ductus arteriosus*.

По време на третия триместър на бременността прилагането на всеки инхибитор на простагландиновия синтез може да изложи

- фетуса на:
кардиопулмонална токсичност (преждевременно стесняване / затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония);
 - бъбречна дисфункция (вж по-горе).
- майката в края на бременността и новороденото на:
 - възможно удължено време на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
 - инхибиране на маточните контракции, което да има за резултат забавено или удължено раждане.

Следователно кетопрофен е противопоказан през третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

Няма налични данни за екскрецията на кетопрофен в майчиното мляко. Кетопрофен не се препоръчва за кърмещи майки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени за вероятността от сънливост, замаяност или конвулсии и да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако почувстват подобни симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Класификация на нежеланите реакции:

Много чести ($\geq 1/10$);



Чести ($\geq 1/100, < 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$);

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Следните нежелани реакции са съобщени при употребата на кетопрофен при възрастни:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения, агранулоцитоза

Редки: хеморагична анемия

С неизвестна честота: костно мозъчна недостатъчност, хемолитична анемия, левкопения

Нарушения на имунната система

Много редки: анафилактични реакции (вкл. шок)

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: Хипонатриемия, хиперкалиемия (вж. точка 4.4)

Психични нарушения

С неизвестна честота: объркване, промяна в настроението

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замаяност, парестезия

Нечести: сънливост

С неизвестна честота: асептичен менингит, конвулсии, дисгеузия, вертиго

Нарушения на очите

Редки: замъглено зрение (вижте точка 4.4)

Нарушения на ухoto и лабиринта

Чести: тинитус

Сърдечни нарушения

Нечести: сърдечна недостатъчност

Съдови нарушения

С неизвестна честота: хипертония, вазодилатация, васкулит (включително левкоцитокластен васкулит)

Респираторни, гръден и медиастинални нарушения

Нечести: ринит, бронхоспазъм (особено при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към ацетилсалцилова киселина или други НСПВС)

Редки: астма

Стомашно-чревни нарушения

Най-честите нежелани реакции са от страна на стомашно-чревния тракт. Могат да възникнат пептични язви, перфорация или кървене от стомашно-чревния тракт, понякога с фатален изход, особено при пациенти в напреднала възраст (вижте точка 4.4). Гадене, повръщане, диария, флатуленция, констипация, диспепсия, абдоминална болка, мелена, хематемеза, ~~улеративен~~ стоматит, екзацербация на колит и на болестта на Крон (вижте точка 4.4) са ~~улеративен~~ прием на лекарството. По-рядко е наблюдаван гастрит.

Много чести: диспепсия

Чести: гадене, коремна болка, диария, констипация, флатуленция, повръщане, ~~улеративен~~ гастрит

Нечести: гастрит

Редки: пептична язва



Много редки: обостряне на колит или болестта на Крон, гастро-интестинален кръвоизлив и перфорация, панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Редки: хепатит, повищени трансаминази, повишен серумен билирубин в резултат на чернодробни нарушения

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: кожен обрив

Нечести: алопеция, уртикария, пруритус

Редки: фоточувствителност

Много редки: булозни реакции, включително токсична епидермална некролиза и Stevens-Johnson синдром

С неизвестна честота: ангиоедем, остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Нарушения на бъбреците и никочните пътища

Много редки: остра бъбречна недостатъчност, тубуло-интерстициален нефрит, нефротичен синдром

С неизвестна честота: абнормни бъбречни функционални тестове

Общи нарушения

Нечести: едем, умора

Изследвания

Редки: наддаване на тегло

Клиничните проучвания и епидемиологичните данни предполагат, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и продължителен прием) могат да бъдат свързани с повишен риск от артериална тромбоза (напр. инфаркт на миокарда или мозъчен удар) (вижте точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев”, № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

За случаи на предозиране е съобщавано при дози, достигащи 2,5 g кетопрофен. В повечето случаи наблюдаваните симптоми са бенигнени и ограничени до летаргия, сънливост, гадене, повръщане и болка в епигастрита.

В случаи на съмнение за масивно предозиране се препоръчва стомашна промивка и симптоматично и поддържащо лечение, компенсиращо дехидратацията, като отделянето на урина се контролира, а ако е налице ацидоза, тя се коригира. Ако е налице бъбречна недостатъчност, хемодиализата може да е от полза при елиминирането на циркулиращия лекарствен продукт. Няма специфичен антидот при предозиране с кетопрофен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нестероидни противовъзпалителни средства



АТС код: M01AE03- кетопрофен

Механизъм на действие

Кетопрофен има инхибиторен ефект върху простагландиновия и левкотриеновия синтез чрез инхибиране на ензима циклооксигеназа (поне двата изоензима COX-1 и COX-2), който катализира простагландиновия синтез в метаболизма на арахидоновата киселина.

Кетопрофен стабилизира липозомните мембрани *in vitro* и *in vivo*, има инхибиторен ефект върху левкотриеновия синтез във високи концентрации *in vitro* и притежава антибрадикининова активност.

Механизмът на антипиретичното действие на кетопрофен не е известен, вероятно инхибира простагландиновия синтез в ЦНС (най-вероятно в хипоталамуса).

При някои жени кетопрофен потиска симптомите на първична дисменорея, вероятно чрез инхибиране на простагландиновия синтез и/или ефекта на простагландините.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кетопрофен се резорбира веднага от гастро-интестиналния тракт. След перорално приложение на 100 mg кетопрофен, максимални плазмени концентрации (10,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$) се достигат след 1 час и 22 минути. Бионаличността на кетопрофен след перорално приложение на 50 mg е 90% и се увеличава линейно с нарастване на дозата. Кетопрофен е рацемична смес, но фармакокинетиката на двата енантиомера е подобна.

Разпределение

Кетопрофен е 99% свързан с плазмените протеини, главно с албумина. Неговият обем на разпределение в тъканите е 0,1-0,2 l/kg. Кетопрофен прониква в синовиалната течност. Три часа след приложението на 100 mg кетопрофен, плазмената му концентрация е приблизително 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, а концентрацията му в синовиалната течност 1,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. След 9 часа плазмената му концентрация е 0,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, а концентрацията му в синовиалната течност 0,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Това означава, че кетопрофен пенетрира бавно в синовиалната течност и бавно се елиминира от нея, докато плазмените му концентрации намаляват по-бързо. Когато кетопрофен се приема с храна резорбцията е забавена и плазмените концентрации леко понижени, но бионаличността е същата. След перорално приложение на 50 mg кетопрофен четири пъти дневно с храна, максималните плазмени концентрации от 3,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ са достигнати след 1,5 часа, в сравнение с 2,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ след 2 часа при приемането му на гладно.

Равновесните концентрации на кетопрофен се достигат 24 часа след приложението му. При хора в старческа възраст, равновесните концентрации се достигат след 8,7 часа и възлизат на 6,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Биотрансформация и елимиране

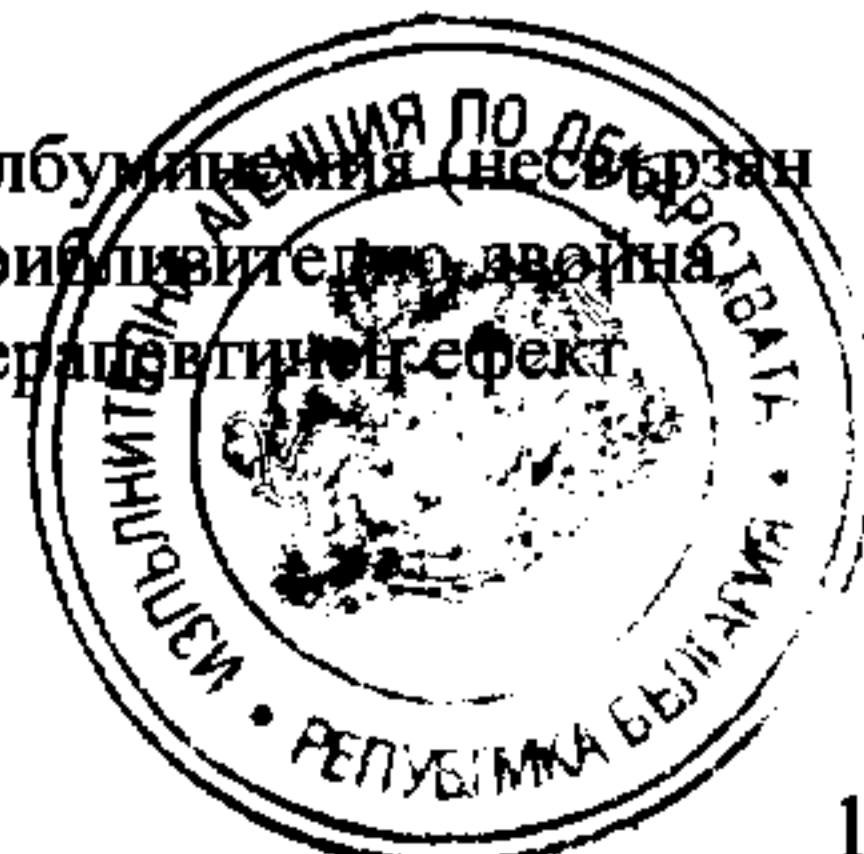
Кетопрофен се метаболизира интензивно от чернодробните микрозомални ензими. Свързва се с глюкуроновата киселина и се елиминира от тялото в такъв вид. След перорално приложение, плазмения клирънс е 1,16 ml/min/kg. Поради бързия метаболизъм биологичният му полуживот е само 2 часа. До 80% от кетопрофен се екскретира с урината, главно (повече от 90%) под формата на кетопрофен глюкуронид, а приблизително 10% се екскретират с фекеса. При пациенти с бъбречна недостатъчност, кетопрофен се елиминира по-бавно и биологичният му полуживот се удължава с 1 час.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробна недостатъчност:

При пациенти с чернодробна недостатъчност, вероятно поради хипоалбуминемия (не свързан биологично активен кетопрофен), концентрацията на кетопрофен е приблизително двойна, което означава, че най-ниската дневна доза осигурява необходимия терапевтичен ефект.

Пациенти с бъбречна недостатъчност:



При пациенти с бъбречна недостатъчност клирънса на кетопрофен е намален. При тежка бъбречна недостатъчност е необходимо понижение на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

След перорално приложение, LD₅₀ на кетопрофен при мишки е 360 mg/kg, при пълхове 160 mg/kg и при морски свинчета приблизително 1300 mg/kg. LD₅₀ на кетопрофен е няколко пъти по-висока от тази на индометацин.

Хронична токсичност

На пълхове са давани перорални дози 2, 6 или 18 mg/kg кетопрофен, съответно за 4 седмици. От 6-я до 30-я ден умират само 10% от животните, третирани с 18 mg/kg. При някои пълхове са възникнали стомашни язви. При опити с кучета е докладвано само за стомашни улцерации, но всички животни са преживели опитите. В сравнение с indomethacin, 50% от животните са умрели при доза от 6 mg indomethacin на килограм телесно тегло, а при доза от 18 mg/kg - съответно всички животни са умрели.

При изследването в продължение на 6 месеца са били давани перорално дози от 3, 6 или 9 mg кетопрофен на килограм телесна маса. След 8 седмици 53% от мъжките пълхове при доза от 6 mg/kg са умрели и съответно 67% от мъжките и 20% от женските пълхове, третирани с доза от 9 mg/kg. При животните, получавали препарата в доза 9 mg/kg, плазмената протеинова концентрация е намаляла и е отбелязано повишение на теглото на слезката и черния дроб. За групата на преживелите животните не са съобщавани значими патологични промени.

Канцерогенност, мутагенност, влияние върху фертилитета

Изследванията при мишки за хронична токсичност при перорално приложение (до 32 mg/kg/24 h) не показват наличие на канцерогенен потенциал на кетопрофен. Кетопрофен не демонстрира мутагенен потенциал и при т. нар. Ames Test. Прилагането на кетопрофен при мъжки пълхове (до 9 mg/kg/24 h) няма значим ефект върху репродуктивната способност и фертилитета. При женски пълхове е отбелязано намаление на броя на имплантационните места, при приложение на дози от 6 до 9 mg/kg/24 h. При мъжки кучета се проявява инхибиция на сперматогенезата. При използване на високи дози възниква намаление на теглото на тестисите при кучета и маймуни.

Тератогенност

При тератогенни изследвания кетопрофен е приложен на мишки в дози до 12 mg/kg/24 h и при пълхове до 9 mg/kg/24 h, като не са показани никакви тератогенни или ембриотоксични ефекти. При отделни изследвания, проведени със зайци, токсичните за майките дози са били свързани с ембриотоксичност, но не и с тератогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капулата:

Лактозаmonoхидрат

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Капсула:

Желатин

Титаниев диоксид Е 171

Оцветител патент синьо V (E 131)

6.2 Несъвместимости



Няма такива.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка при температура под 25 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от тъмно стъкло (хидролитичен клас III), съдържащи 10 или 20 капсули; картонени външни опаковки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, Ljubljana,
Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20011125

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 20.11.2001

Дата на първо подновяване: 29.12.2006

Дата на второ подновяване: 30.03.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2023

